

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS NA REPRODUÇÃO DA ÉGUA**

**MARIANA FRIES GERLING**

**PORTO ALEGRE**

**2022/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS NA REPRODUÇÃO DA ÉGUA**

**Autor:** Mariana Fries Gerling

**Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da Graduação de Medicina Veterinária.**

**Orientador:** Gustavo Henrique Zimmermann Winter

**PORTO ALEGRE**

**2022/1**

### CIP - Catalogação na Publicação

Gerling, Mariana Fries  
INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS NA REPRODUÇÃO  
DA ÉGUA / Mariana Fries Gerling. -- 2022.  
44 f.  
Orientador: Gustavo Henrique Zimmermann Winter.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto  
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Reprodução Equina. 2. Síndrome Metabólica  
Equina. 3. Disfunção da Pars Intermedia da Pituitária.  
4. Endocrinologia. I. Winter, Gustavo Henrique  
Zimmermann, orient. II. Título.

Mariana Fries Gerling

INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS NA REPRODUÇÃO DA ÉGUA

APROVADO POR:

---

Prof. Dr. Gustavo Henrique Zimmermann Winter

Orientador e Presidente da Comissão

---

Prof. Dr. Grasiela de Bastiani

Membro da Comissão

---

Msc. Verônica La Cruz Bueno

Membro da Comissão

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que me acompanharam durante todo o meu caminho no curso de Medicina Veterinária. Agradeço à minha família, em especial aos meus pais Irineu e Neiva, por todo amor e carinho, sempre me proporcionaram tudo o que foi preciso e estando sempre dispostos a me ajudar.

Agradeço ao REPROLAB, laboratório que foi o divisor de águas na minha graduação, por todos os ensinamentos e oportunidades durante meus 5 anos de estagiária e bolsista. Obrigada a todos os pós-graduandos, Gusta, Henrique, Fabi, Verônica e Joel por compartilharem seus conhecimentos e aos estagiários Isabela, Bárbara, Manu, Anna, Sabrina, Paula, Dominique, Leo, Victor, Tomaz, Juliana, Nathalia, Aline, Bibi, Anelise pela parceria durante as rotinas, assim como à outros que também passaram pelo laboratório. Um agradecimento especial ao professor responsável pelo laboratório, Professor Rodrigo Costa Mattos.

Agradeço ao meu orientador de monografia, Professor Gustavo Winter, por toda ajuda e ensinamentos durante a realização deste trabalho, assim como durante as aulas e convívio no laboratório.

Agradeço a todos os meus amigos, tanto aos que surgiram durante à faculdade, como aos que me acompanham há mais tempo, por tornarem esse período de estudos mais leve. Obrigada Amanda e Diandra, por tantos anos de amizade e por me acompanharem em mais uma etapa da minha vida. Obrigada Caroline Granada, que apesar de nossa amizade pode ter começado de uma maneira inusitada, foi crescendo aos poucos e se tornou uma das mais importantes de todo curso. Obrigada Natália Fontana, por todas as risadas. Obrigada ainda à Bianca, GabyPin, Carol e Renata.

Agradeço ao pessoal do Centro Hípico Vale dos Sinos, lugar que se tornou praticamente meu segundo lar. Obrigada Valter, Bea, Tatá e guris, por fazerem eu e meus cavalos se sentirem em casa.

Não esquecendo de agradecer aos meus amigos peludos de quatro patas, Kate, Margot, Milu, Lolly Bell, Ziggy e Gualicho, que afinal, são o motivo de toda essa jornada.

Obrigada a todos que contribuíram de alguma forma durante a minha formação acadêmica, profissional e pessoal.

## RESUMO

A Síndrome Metabólica Equina (SME) e a Disfunção da Pars Intermedia da Pituitária (PPID) são as endocrinopatias de maior ocorrência em equinos. A SME está associada principalmente com a obesidade, adiposidade localizada, resistência à insulina, hiperinsulinemia e laminite. Outros fatores como a dislipidemia, inflamação sistêmica, concentrações alteradas de adipocinas, leptina e adiponectina também compõem a síndrome. A PPID é uma degeneração dos neurônios dopaminérgicos das células melanotróficas da hipófise, ocasionando a hiperplasia da pars intermedia, com presença de um único macroadenoma ou múltiplos microadenomas. Esta neurodegeneração é comum em cavalos idosos, levando a alterações na pelagem, perda de massa muscular, deposição de gordura localizada e laminite, podendo a resistência à insulina também estar presente. Além disso, ambas alterações endócrinas causam distúrbios reprodutivos em éguas. Éguas obesas e insulino-resistentes apresentam maior intervalo interovulatório e demonstram menores períodos de anestro. A composição do fluido folicular é afetada pela SME, com maiores concentrações de insulina, leptina, TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6, assim como a expressão gênica de folículos e embriões sofre também alterações. Além disso, o endométrio e o histotrofo de éguas obesas apresentam maior expressão de proteínas e citocinas inflamatórias. A SME durante a gestação pode levar o nascimento de potros com maior predisposição a obesidade, resistência à insulina e problemas locomotores, comprometendo sua futura vida atlética. Na PPID, acredita-se que os problemas reprodutivos sejam oriundos da compressão da adeno-hipófise pela pars intermedia, alterando a produção dos hormônios gonadotróficos, ou ainda pela excessiva estimulação adrenal causada pelos altos níveis de ACTH, afetando negativamente a secreção de gonadotrofinas. Entre os problemas relatados, estão ciclos estrais irregulares, aciclicidade, fertilidade reduzida e lactação persistente. Em conclusão, diversos estudos recentes vêm demonstrando alterações reprodutivas em éguas com SME e PPID.

**Palavras-Chave:** Reprodução equina; Síndrome Metabólica Equina; Disfunção da Pars Intermedia da pituitária; Égua; PPID; SME.

## ABSTRACT

Equine Metabolic Syndrome (EMS) and Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) are the most common endocrinopathies in horses. SME is mainly associated with obesity, localized adiposity, insulin resistance, hyperinsulinemia and laminitis. Other factors such as dyslipidemia, systemic inflammation, altered concentrations of adipokines, leptin and adiponectin also compose the syndrome. PPID is a degeneration of dopaminergic neurons of pituitary melanotrophic cells, causing pars intermedia hyperplasia, with the presence of a single macroadenoma or multiple microadenomas. This neurodegeneration is common in older horses, leading to changes in the coat, loss of muscle mass, localized fat deposition and laminitis, and insulin resistance may also be present. Furthermore, both endocrine alterations cause reproductive disorders in mares. Obese and insulin-resistant mares have a longer interovulatory interval and shorter periods of anestrus. The composition of the follicular fluid is affected by SME, with higher concentrations of insulin, leptin, TNF $\alpha$ , IL-1 and IL-6, as well changes in the gene expression of follicles and embryos. In addition, the endometrium and histotroph of obese mares show higher expression of inflammatory proteins and cytokines. SME during pregnancy can lead to the birth of foals with a greater predisposition to obesity, insulin resistance and locomotor problems, compromising their future athletic life. In PPID, it is believed that reproductive problems arise from compression of the anterior pituitary gland by the pars intermedia, altering the production of gonadotropic hormones, or from excessive adrenal stimulation caused by high levels of ACTH, negatively affecting the secretion of gonadotropins. Among the problems reported are irregular estrous cycles, acyclicity, reduced fertility and persistent lactation. In conclusion, several recent studies have demonstrated reproductive changes in mares with SME and PPID.

**Keywords:** Equine reproduction; Equine Metabolic Syndrome; Pituitary Pars Intermedia Dysfunction; Mare; PPID; SME.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Cavalo com SME..... 10
- Figura 2** – Diagrama demonstrando a interrelação entre SME, obesidade, resistência à insulina e PPID..... 12
- Figura 3** – Corte sagital da hipófise equina, sendo possível identificar as estruturas: pars distalis (PD), pars nervosa (PN), pars intermedia (PI), pars tuberalis (PT) e pedúnculo infundibular (IS)..... 18
- Figura 4** – Cortes sagitais de hipófises de equinos com PPID. a) Microadenomas destacados pelas setas na pars intermedia (PI), com leve compressão da pars nervosa (PN) e pars distalis (PD). b) Macroadenoma presente na PI, com consequente compressão da PN e PD e formato arredondado da glândula..... 20
- Figura 5** – Pônei com os sinais característicos de PPID..... 21

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CLIP	Peptídeo do lobo intermédio semelhante a corticotropina
EREG	Epiregulina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina 1
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
MSH	Hormônio estimulante de melanócitos
PC1	Pró-hormônio convertase 1
PC2	Pró-hormônio convertase 2
PD	Pars distalis da hipófise
PI	Pars intermedia da hipófise
PN	Pars nervosa da hipófise
POMC	Pró-opiomelanocortina
PPID	Disfunção da Pars Intermedia da Pituitária
PT	Pars tuberalis da hipófise
SME	Síndrome Metabólica Equina
TIMP-2	Inibidor tecidual da metaloproteinase-2
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Síndrome metabólica equina (SME).....</b>	<b>10</b>
2.1.1	Fisiopatogenia.....	11
2.1.1.1	Resistência à insulina, hiperinsulinemia e hiperglicemia.....	11
2.1.1.2	Obesidade.....	12
2.1.1.3	Dislipidemia.....	14
2.1.1.4	Laminite.....	14
2.1.2	Métodos diagnósticos.....	15
2.1.3	Procedimentos terapêuticos.....	15
<b>2.2</b>	<b>Disfunção da pars intermédia da pituitária (PPID).....</b>	<b>16</b>
2.2.1	Fisiopatogenia.....	18
2.2.2	Sinais clínicos.....	21
2.2.3	Métodos diagnósticos.....	23
2.2.4	Procedimentos terapêuticos.....	24
<b>2.3</b>	<b>Influência das alterações endócrinas na reprodução da égua.....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Dentre as endocrinopatias na espécie equina, a Síndrome Metabólica Equina (SME) e a Disfunção da Pars Intermedia da Pituitária (PPID) são as de maior ocorrência (SOJKA-KRITCHEVSKY; JOHNSON, 2014). A primeira tem como componentes principais a obesidade ou aumento da adiposidade localizada, resistência à insulina e hiperinsulinemia (FRANK, 2011). Já a PPID ocorre em cavalos idosos, e entre os sinais clínicos estão a hipertricose, perda de massa muscular e deposição localizada de gordura (MCFARLANE, 2011). Em comum em ambas patologias, estão a ocorrência de laminite, assim como distúrbios reprodutivos, gerando problemas de fertilidade e falhas reprodutivas (BURNS, 2016).

Em paralelo com o que está ocorrendo com a sociedade humana, o número de indivíduos obesos entre os equinos também aumentou nos últimos anos. Com a domesticação do cavalo, um novo estilo de vida foi imposto pelo homem, em que os animais recebem uma maior oferta de alimento concentrado e de melhor qualidade, com menores gastos de energia devido a cargas de exercício físico reduzidas e menor gasto com o processo de termorregulação (ARGO, 2009). Do mesmo modo, a população idosa equina está crescendo, uma vez que há maior preocupação com a saúde dos animais idosos por parte dos proprietários, levando a um aumento da expectativa de vida (MCFARLANE, 2011). Como consequência, tanto casos de SME como de PPID estão se tornando mais prevalentes, e além de trazerem complicações graves como a laminite, também acarretam em possíveis complicações em programas reprodutivos.

Esse trabalho visa reunir informações atuais sobre a influência das alterações endocrinológicas SME e PPID causadas ao longo de todo processo reprodutivo da égua, durante o ciclo estral, gestação e desenvolvimento do neonato. A partir da revisão bibliográfica, serão relatadas as principais características de ambas patologias, assim como sua relação com anormalidades reprodutivas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Síndrome metabólica equina (SME)

A Síndrome Metabólica Equina (SME) refere-se a um conjunto de alterações clínicas, cujos principais componentes, obesidade ou aumento de adiposidade localizada, resistência à insulina e hiperinsulinemia, levam a predisposição de laminite (Figura 1). Outros fatores que podem estar associados são dislipidemia, inflamação sistêmica, concentrações alteradas de adipocinas, leptinas e adiponectina, além de alterações reprodutivas em éguas (BURNS, 2016; FRANK, 2011).

Figura 1 – Cavalo com SME



Fonte: Clougher, 2020

Em 2002, Johnson sugeriu o nome SME, uma vez que as características da síndrome eram muito semelhantes a síndrome metabólica humana. Assim como vem ocorrendo na população humana, o número de animais obesos está crescendo na espécie equina. Estudos demonstram a ocorrência de 20 a 50% de obesidade em cavalos (STEPHENSON; GREEN; FREEMAN, 2011; THATCHER *et al.*, 2012). Baixos níveis de trabalho, aumento do fornecimento de forragem e alimentos de melhor qualidade, além de manejos que evitam o gasto de energia devido a termorregulação promovem um contínuo balanço energético positivo ao longo de todo o ano (ARGO, 2009). O resultado disso é o aumento da ocorrência de enfermidades relacionadas a obesidade, como a SME, afetando a qualidade de vida dos animais.

Durante muito tempo, casos de cavalos obesos, em que se desenvolveu a ocorrência de laminite, foram erroneamente atribuídos ao hipotireoidismo. No entanto, verificou-se que cavalos induzidos experimentalmente ao hipotireoidismo, através da remoção cirúrgica das glândulas da tireoide, não desenvolveram obesidade ou laminite. Da mesma forma, os testes de estimulação de tireoide se mostravam negativos e os cortes histopatológicos da tireoide não apresentavam alteração em cavalos afetados (LOWE *et al.*, 1974; VISCHIER *et al.*, 1999). Hoje, sabe-se que o hipotireoidismo possui uma prevalência muito baixa na espécie equina (BREUHAUS, 2011).

A SME pode acometer todas as raças, porém cavalos da raça Morgan, Paso Fino, Mustangue, Quarto de Milha, Crioulo, Andaluz e pôneis apontam ter maior predisposição à síndrome (JOHSON; MESSER; GANJAM, 2004; MORGAN; KEEN; MCGOWAN, 2015). Frequentemente, esses animais são denominados de “*easy keepers*”, expressão utilizada para descrever um cavalo ou pônei com tendência ao sobrepeso e que aparenta necessitar menos calorias para manutenção do peso (FRANK, 2011).

### 2.1.1 Fisiopatogenia

#### 2.1.1.1 Resistência à insulina, hiperinsulinemia e hiperglicemia

A resistência à insulina possui um papel fundamental na SME. Fisiologicamente, após a alimentação ocorre a absorção de glicose com aumento dos seus níveis plasmáticos, estimulando a secreção de insulina pelo pâncreas, afim de regular a glicemia (DE GRAAF-ROELFSEMA, 2014). A resistência à insulina é definida como uma falha dos tecidos em responder corretamente à insulina circulante, não conseguindo controlar desta forma a concentração de glicose no sangue (MORGAN; KEEN; MCGOWAN, 2015).

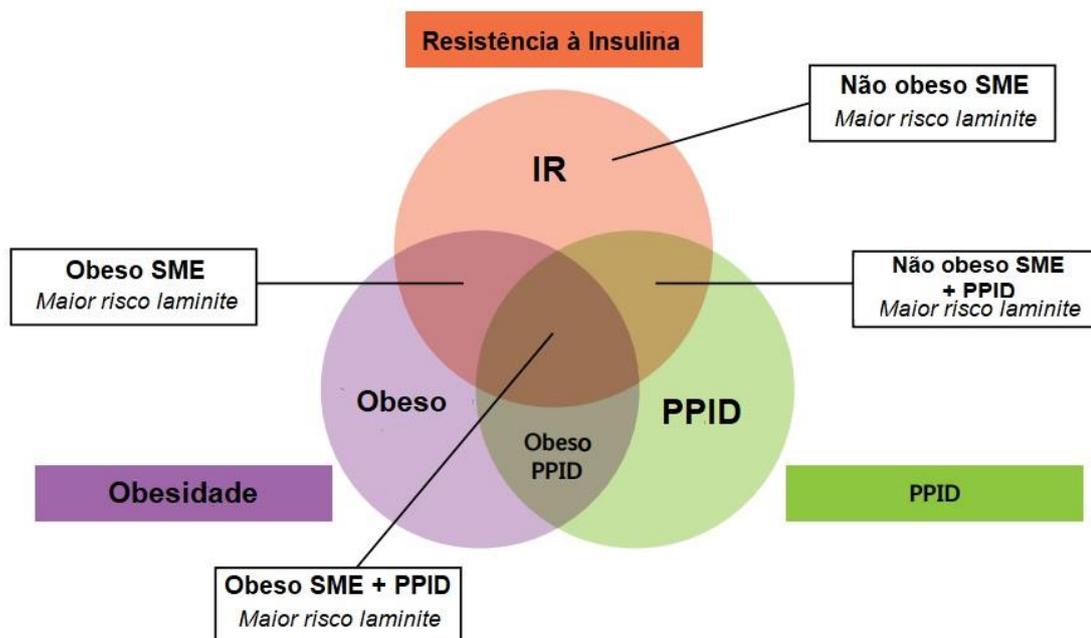
Existem duas classificações da resistência à insulina: a compensada e a não compensada. A resistência à insulina compensada é caracterizada pela maior produção de insulina pelo pâncreas, por conta da falta de sensibilidade tecidos, resultando em um quadro de hiperinsulinemia (DE GRAAF-ROELFSEMA, 2014). A forma descompensada ocorre quando há exaustão pancreática, em que o órgão não é mais capaz de produzir insulina em quantidades necessárias para o controle da glicose, condição que caracteriza a diabetes mellitus tipo 2. (MORGAN; KEEN; MCGOWAN, 2015). Nos equinos, a resistência a insulina compensada é a mais prevalente, enquanto casos de diabetes tipo 2 são raros (DURHAM *et al.*, 2019).

Uma vez que não está ocorrendo a correta absorção da glicose, cavalos acometidos podem apresentar hiperglicemia. No entanto, a hiperglicemia encontrada normalmente é considerada moderada, devido a compensação causada pela hiperinsulinemia (JOHSON; MESSER; GANJAM, 2004). Ambas hiperglicemia e hiperinsulinemia interrompem a gliconeogênese hepática, ao mesmo tempo que estimulam a captação de glicose pelo fígado, gordura e músculo (DE GRAAF-ROELFSEMA, 2014).

### 2.1.1.2 Obesidade

Cavalos com SME podem apresentar obesidade generalizada ou adiposidade regional, principalmente na crista do pescoço, base da cauda, glândula mamária e prepúcio (MCCUE; GEOR; SCHULTZ, 2015). A obesidade está associada com a resistência a insulina, secreção alterada de adipocinas e inflamação sistêmica. Frequentemente, obesidade e resistência à insulina caminham juntos, no entanto, também podem ocorrer de maneira individual (Figura 2). O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que secreta uma grande quantidade de moléculas imunomoduladoras, entre elas a leptina, a adiponectina, o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) e inúmeras interleucinas, destacando-se a IL-1 e IL-6 (MORGAN; KEEN; MCGOWAN, 2015; FRANK, 2011).

Figura 2 – Diagrama demonstrando a interrelação entre SME, obesidade, resistência à insulina e PPID.



Fonte: Equine Endocrinology Group, 2020 (adaptado).

Quando os adipócitos atingem sua capacidade de armazenamento máxima, desencadeia-se um processo de falha energética, inflamação e estresse celular (GOOSSENS, 2008). Em animais obesos, os adipócitos passam a sofrer hipóxia, pois as células se expandem a diâmetros aquém daqueles em que ocorre a difusão de oxigênio (TRAYHURN; WANG; WOOD, 2008; GOOSSENS, 2008). A hipóxia leva a uma redução na função mitocondrial e estimulação de genes que promovem a inflamação. Os adipócitos estressados liberam citocinas pró-inflamatórias, cuja atuação se dá local ou em locais mais distantes, podendo ter um papel no desenvolvimento da laminite (MUNIYAPPA; IANTORNO; QUON, 2008; KIM *et al.*, 2006;).

Em humanos e roedores, o aumento da produção de mediadores inflamatórios e adipocinas relacionado com a obesidade é bem descrito (CARTER *et al.*, 2009a), enquanto em cavalos os resultados dos estudos ainda são divergentes. Vick *et al.* (2007) detectaram o aumento da expressão de TNF $\alpha$  e IL-1 no sangue de cavalos obesos. Em pôneis, também foi encontrada uma relação entre as concentrações de TNF $\alpha$  com a gordura presente na crista do pescoço (CARTER *et al.*, 2009b). Um estudo experimental realizou a indução de hiperinsulinemia através da infusão de insulina contínua por 6h e verificou concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF $\alpha$  significativamente maiores em relação ao grupo controle (SUAGEE *et al.*, 2011). Já Burn *et al.* (2010) não encontraram diferença na expressão de citocinas pró-inflamatórias nos tecidos adiposos de cavalos resistentes à insulina comparado a animais controle, porém verificou uma maior expressão de mRNA de IL-1 e IL-6 no tecido adiposo do ligamento nucal quando comparado a outros depósitos de gordura, o que pode sugerir maior incidência de resistência à insulina em indivíduos com grandes acúmulos regionais. Suagee *et al.* (2013) também não encontraram relação entre obesidade e concentrações plasmáticas de TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6 em uma população de 110 cavalos.

A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos, atuando como um sinalizador de adiposidade, além de modular a saciedade através de receptores presentes no hipotálamo (JÉQUIER, 2002). Em cavalos, as concentrações de leptina estão positivamente relacionadas com o escore de condição corporal (BUFF *et al.*, 2002), apesar da hiperleptinemia também estar presente em animais com escore normal (GENTRY *et al.*, 2002). A hiperleptinemia também é detectada em cavalos insulino-resistentes (CARTER *et al.*, 2009), o que pode representar uma resistência a leptina, assim como já descrito em humanos e ratos obesos (STEFANYK; DYCK, 2010). Frequentemente, proprietários de cavalos portadores de SME relatam que seus animais possuem maior apetite, gastam mais tempo pastando e aparentam necessitar de menos calorias para manter seu peso que os outros animais (FRANK, 2011; BURNS; TORIBIO, 2018).

A adiponectina, também produzida pelos adipócitos, é um hormônio sensibilizador da insulina e que possui características anti-inflamatórias. Ao contrário da leptina, as concentrações de adiponectina são inversamente proporcionais a massa corporal (DENG; SCHERER, 2010), sendo encontrada em menores concentrações em cavalos obesos (WOOLDRIDGE, 2012).

#### 2.1.1.3 Dislipidemia

Na síndrome metabólica humana, a resistência à insulina contribui para o aparecimento de uma dislipidemia (REAVEN, 2008). A insulina é responsável por suprimir a quebra de triglicerídeos no tecido adiposo. Na resistência à insulina, há um aumento da hidrólise de triglicerídeos, levando a maiores concentrações de ácidos graxos não esterificados circulantes (AOKI; ISHII, 2012). Tardos *et al.* (2013) relataram este aumento sanguíneo em cavalos com resistência à insulina. Concentrações aumentadas de triglicerídeos no plasma também foram encontradas em um rebanho de pôneis Welsh com SME (TREIBER *et al.*, 2006a).

#### 2.1.1.4 Laminite

Cavalos acometidos pela SME possuem maior predisposição a laminite, sendo essa sua consequência mais agressiva e preocupante (FRANK *et al.*, 2006). O papel da SME na patogênese da laminite não é completamente compreendido, no entanto ambas hiperinsulinemia e resistência à insulina são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da doença (BURNS *et al.*, 2010; de LAAT *et al.*, 2014). Aspin *et al.* (2007) e de Laat *et al.* (2010) induziram laminite em cavalos saudáveis através da infusão prolongada e contínua de insulina. Treiber *et al.* (2006b) também verificaram que pôneis obesos com resistência à insulina possuíam 10 vezes mais chance de desenvolver laminite.

A SME também pode estar associada com alterações vasculares no casco. Há indícios que concentrações elevadas de insulina afetam o tônus dos vasos sanguíneos, levando a uma desregulação no suprimento sanguíneo do casco (VENUGOPAL *et al.*, 2011; KEEN *et al.*, 2013). Da mesma forma, os mediadores inflamatórios secretados pelos adipócitos, leptina, adiponectina e citocinas também possuem atuação no endotélio vascular. A leptina tem ação majoritariamente pro-inflamatória, exacerbando a ativação endotelial e geração de radicais livres que causam danos ao endotélio vascular (SINGHAL, 2005; KORDA *et al.* 2008), ao passo que a adiponectina possui ação anti-inflamatória (FRANK, TADROS; 2014). Pôneis com histórico de laminite demonstram ter maiores concentrações de TNF $\alpha$  comparado a animais saudáveis em um estado (TREIBER *et al.*, 2006b).

### 2.1.2 Métodos diagnósticos

Cavalos condizentes com o fenótipo da SME, isto é, obesos, com adiposidade regional, ou ainda que apresentam histórico de laminite, devem ser considerados como possíveis candidatos a SME e realizado diagnóstico através de exames laboratoriais. Um dos testes mais simples para o diagnóstico de SME é mensuração da insulina plasmática após 6h de jejum (FRANK *et al.*, 2010). Apesar de ser um teste prático, falsos negativos podem ocorrer. Os valores normais para cavalos são menores que 20  $\mu$ Ui/mL (CARTER *et al.*, 2009b; TREIBER *et al.*, 2006a). Aproveitando a amostra sanguínea e o período de jejum, pode-se avaliar conjuntamente a glicose plasmática, cuja faixa em cavalos em jejum varia entre 60 a 90 g/dL (RALSTON, 2002). No entanto, ela não é um valor muito confiável para a avaliação da resistência à insulina, pois muitas vezes a glicose se mantém em uma faixa limite devido a própria hiperinsulinemia (MORGAN; KEEN; MCGOWAN, 2015).

Os exames diagnósticos mais indicados para serem realizados na rotina prática são os testes dinâmicos, com maior sensibilidade e fornecendo um panorama melhor da resistência à insulina (FRANK, *et al.*, 2010). O teste oral de tolerância a glicose determina a resposta a insulina pós-prandial (MORGAN; KEEN; MCGOWAN, 2015) e pode ser realizado ofertando glicose ou dextrose em pó misturado em pequenas refeições de baixo índice glicêmico ou usando xarope de milho (DURHAM *et al.*, 2019). Para este teste, o jejum é recomendado. Os níveis de glicose e insulina podem ser avaliados 60 e 120 minutos após a ingestão e valores acima do esperado sugerem resistência a insulina (DURHAM *et al.*, 2019). O teste de resposta a insulina mede a resposta glicêmica frente à insulina exógena. Em cavalos normais, a glicose plasmática diminuirá abaixo de 50% da concentração basal dentro de 30 minutos após a administração intravenosa de insulina, retornando aos valores normais dentro de 2 horas. Cavalos insulino-resistentes permanecerão com valores aumentados de glicose, além de retornar aos níveis basais mais cedo (DURHAM *et al.*, 2019).

### 2.1.3 Procedimentos terapêuticos

O tratamento da SME consiste basicamente no controle do peso, através da redução da ingestão de calorias e aumento do gasto energético. Estudos demonstram que a redução de peso aumentou a sensibilidade à insulina em cavalos (MORGAN; KEEN; MCGOWAN, 2016). A dieta fornecida deve ser baseada em forragens, removendo qualquer alimento concentrado, além de restringir petiscos com alto teor de açúcar, como maçãs e cenouras. Preferencialmente, a forragem ofertada deve ter uma baixa concentração de carboidratos não estruturais (FRANK

*et al.*, 2010). Borgia *et al.* (201) encontraram melhora na resistência à insulina em cavalos alimentados com feno com menos de 10% de carboidratos solúveis. Deixar o feno de molho na água por algumas horas reduz as respostas glicêmicas e insulinêmicas em cavalos saudáveis e com resistência à insulina, sendo uma opção de manejo que pode ser adotada (MÜLLER; NOSTELI; BRÖJER, 2016).

O exercício físico não só contribui para a perda de peso, mas também para redução da inflamação sistêmica e para melhora da resistência à insulina. Sabe-se que em humanos, o exercício melhora a sensibilidade a insulina e reduz processos inflamatórios mesmo na ausência de perda de peso (KARSTOFT; PEDERSEN, 2016). Em pôneis com histórico de laminite, Menzies-Gow *et al.* (2014) observaram uma melhora em marcadores inflamatórios apenas com exercício de baixa intensidade (5 minutos de trote por 14 dias). Pôneis exercitados em esteira por 6 semanas demonstraram melhora na sensibilidade à insulina, resultado que se manteve mesmo após 6 semanas de descontinuo do exercício (FREESTONE *et al.*, 1992). No entanto, cavalos com SME frequentemente apresentam laminite, e nestes casos, o exercício físico não é recomendado (DURHAM *et al.*, 2019).

A levotiroxina sódica pode ser prescrita para cavalos com o objetivo de auxiliar a perda de peso, através do aumento da taxa metabólica, sendo sempre utilizada em conjunto com alterações na dieta e exercícios físicos (DURHAM *et al.*, 2019). Frank *et al.* (2005) observaram significativa perda de peso e maior sensibilidade a insulina em cavalos utilizando a terapia com levotiroxina.

A metformina é um medicamento anti-hiperglicêmico muito utilizado no tratamento para diabetes em humanos. Idealmente, a metformina deve ser administrada entre 30 a 60 minutos antes da alimentação (DURHAM *et al.*, 2019). Durham e colaboradores (2008) relataram diminuição das concentrações basais de insulina em cavalos com a uso de metformina. No entanto, a biodisponibilidade oral é baixa em equinos, entre 4% a 7% (HUSTACE; FIRSHMAN; MATA, 2009), não tendo efeitos na sensibilidade à insulina (TINWORTH, 2012). A metformina aparenta ter efeito somente sobre o enterócito, diminuindo a absorção da glicose no intestino, atuando indiretamente sobre a insulina (RENDLE *et al.*, 2013).

## **2.2 Disfunção da Pars Intermédia da Pituitária (PPID)**

A Disfunção da Pars Intermédia da Pituitária (PPID) é a endocrinopatia mais comum em cavalos idosos, sendo também chamada de Síndrome de Cushing Equina. Ela é causada pela

perda do controle inibitório dopaminérgico da pars intermédia da hipófise. Na última década houve um aumento no número de diagnósticos de PPID, uma vez que os equinos estão vivendo mais e a população geriátrica aumentou, assim como maior preocupação dos proprietários com a saúde de seus animais idosos, e também um melhor entendimento veterinário da doença.

Inicialmente, a PPID foi caracterizada como uma neoplasia benigna da hipófise equina. A Síndrome de Cushing foi descrita a primeira vez em humanos, pelo médico Harvey Cushing em 1912, que detalhou as características clínicas do excesso de glicocorticoides causados por tumores corticotrofos na pars distalis (MESSER IV; JOHNSON, 2007). Porém, diferentemente dos humanos, o hipercortisolismo não é um achado comum na Síndrome de Cushing equina. Além disso, estudos recentes analisando dados clínicos, histológicos, bioquímicos e farmacológicos atribuem a doença à degeneração dos neurônios dopaminérgicos nas células melanotróficas, levando a hiperplasia e hipertrofia da pars intermédia, com a presença de micro ou macroadenomas (MCFARLANE, 2007). Por esses fatores, atualmente a síndrome vem sendo referida como PPID, nome mais adequado as características da doença nos equinos.

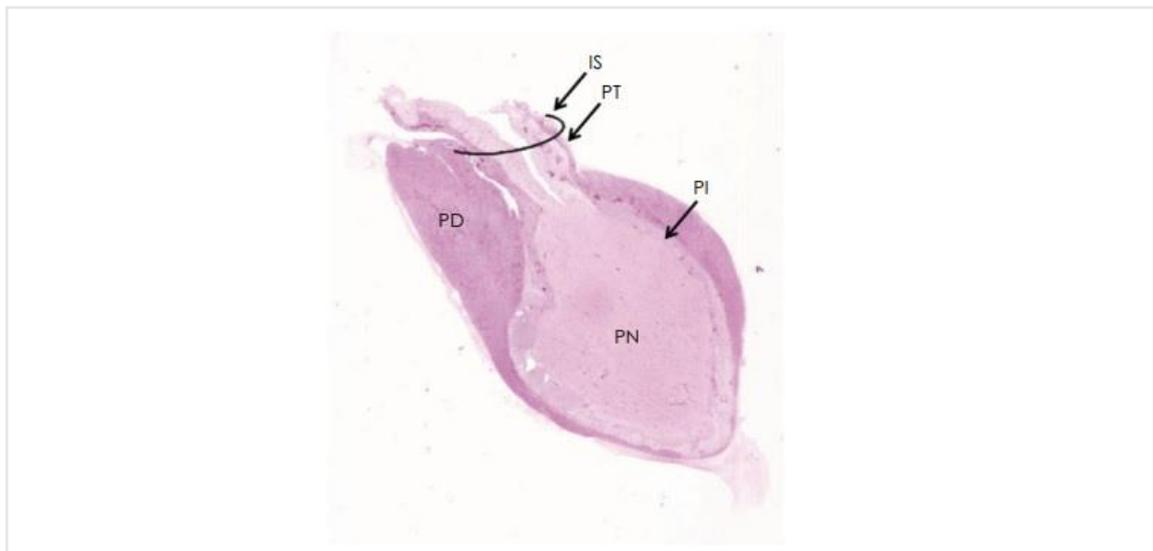
Como característica das doenças neurodegenerativas, a PPID tem relação direta com o aumento de idade, com uma média de idade do aparecimento dos sinais clínicos de 18 a 23 anos (SCHOTT, 2002). A prevalência da doença chega a 21,2% em equinos com mais de 15 anos (MCGOWAN; PINCHBECK; MCGOWAN, 2013) e 2,9% na população em geral (WELSH *et al.*, 2016). Na literatura, a idade mínima registrada de PPID é de 7 anos, sendo a apresentação da doença em cavalos com menos de 10 anos considerada rara (HEINRICHS; BAUMGARTNER; CAPEN, 1990; ORTH *et al.*, 1982). No entanto, novas publicações sugerem que possa haver um subdiagnóstico em cavalos mais jovens, uma vez que esses animais podem levar meses ou anos para demonstrar sinais clínicos característicos, como a hipertricose e atrofia muscular (DONALDSON; JORGENSEN; BEECH, 2004; MESSER IV; JOHNSON, 2007).

Qualquer raça pode ser acometida, mas pôneis e cavalos da raça Morgan aparentam ter uma maior predisposição ao desenvolvimento da PPID (LOVE, 1993; SCHOTT *et al.*, 2001). Diferentemente da Síndrome de Cushing humana, em que as mulheres são o gênero mais acometido, nos equinos a predisposição ao sexo não foi encontrada (BOUJON *et al.*, 1993; HEINRICHS; BAUMGARTNER; CAPEN, 1990; SCHOTT *et al.*, 2001).

### 2.2.1 Fisiopatogênia

A hipófise está situada na base do cérebro, em uma fossa óssea chamada de sela túrcica, caudal ao quiasma óptico e suspensa ventralmente do hipotálamo pelo pedúnculo infundibular. Ela é envolvida pelo diafragma da sela, uma dobra dura-máter que a mantém separada do restante do cérebro. A hipófise pode ser dividida em dois lobos: um lobo maior, chamado de adeno-hipófise ou hipófise anterior, e um lobo menor, chamado de neuro-hipófise ou hipófise posterior. A adeno-hipófise é composta pela pars distalis, pars tuberalis e pars intermedia, enquanto a neuro-hipófise pela pars nervosa (Figura 3) (MCFARLANE, 2011).

Figura 3 – Corte sagital da hipófise equina, sendo possível identificar as estruturas: pars distalis (PD), pars nervosa (PN), pars intermedia (PI), pars tuberalis (PT) e pedúnculo infundibular (IS)



Fonte: McFarlane, 2014.

A pars distalis é formada por 5 tipos de células endócrinas diferentes: gonadotróficas e lactotróficas, responsáveis pelos hormônios sexuais, e somatotróficas, tireotróficas e corticotróficas, cujos hormônios produzidos regulam o crescimento, o metabolismo e o estresse. A secreção desses hormônios é controlada por fatores de liberação e inibição vindos do hipotálamo através do sistema porta-hipofisário. A pars tuberalis é uma pequena faixa de células, abundante em receptores de melatonina, que circunda o pedúnculo infundibular. A pars nervosa é composta por um conjunto de axônios e terminações nervosas oriundas do hipotálamo, responsáveis por armazenar e liberar ocitocina e vasopressina. Envolvendo a neuro-hipófise e a mantendo separada da pars distalis, está a pars intermedia que é composta por um único tipo de celular, as células melanotróficas, responsáveis pela produção de

peptídeos derivados da pró-opiomelanocortina (POMC). O equino possui uma pars intermedia bem desenvolvida (MCFARLANE, 2014), pesando em média 3,1g e com um tamanho de 23x20x11mm (VAN DER KOLK, 1998).

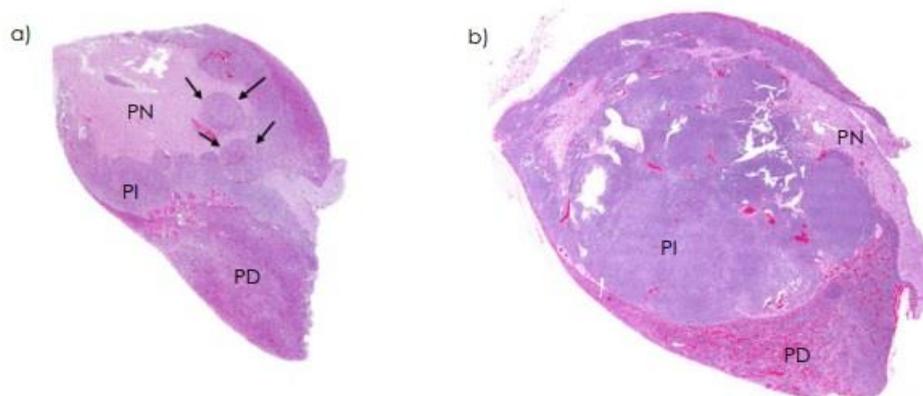
Assim como as células melanotróficas, as células corticotróficas da pars distalis também sintetizam peptídeos da POMC, que posteriormente serão transformados em hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônios estimulantes de melanócitos (MSH),  $\beta$ -endorfina, peptídeo do lobo intermédio semelhante a corticotropina (CLIP), lipotropinas e outros peptídeos pequenos. As pró-hormônio convertase 1 e 2 (PC1 e PC2) são as enzimas responsáveis pela clivagem dos peptídeos da POMC. Enquanto a PC1 está presente tanto nas células melanotróficas como nas corticotróficas, a PC2 está apenas nas melanotróficas. A PC2 cliva ACTH em  $\alpha$ -MSH e CLIP, o que por consequência leva a quase toda a produção do ACTH plasmático ser de origem da pars distalis.

A atividade da pars intermedia no cavalo apresenta um caráter sazonal, assim como já verificado em outras espécies, como hamsters e ovelhas, com aumento da função da glândula conforme a duração do dia diminui. Assim, as concentrações plasmáticas de ACTH e  $\alpha$ -MSH são maiores no outono. Acredita-se que essa variação auxilie no preparo do animal para as maiores pressões metabólicas e nutricionais que são exigidas durante o inverno. Por consequência, falso-positivos de exames diagnósticos são mais comuns no outono, caso os valores de referência hormonais não sejam ajustados para a época do ano, assim como alguns sinais clínicos podem ter caráter sazonal, como a laminite, que tem maior ocorrência no outono. No entanto, conjuntamente com a mudança hormonal, as pastagens passam por alterações nas suas composições, sendo necessários mais estudos para esclarecer a influência do aumento hormonal na ocorrência da laminite (MCFARLANE *et al.*, 2004).

Até o presente momento, os fatores regulatórios conhecidos responsáveis pela função da pars intermedia são o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e a dopamina. O TRH atua estimulando a atividade, enquanto a dopamina tem ação inibitória (ORTH *et al.*, 1982; MCFARLANE; BEECH; CRIBB, 2006). A dopamina chega até a pars intermedia por meio de neurônios dopaminérgicos vindos do hipotálamo, que ao interagir com os receptores dopaminérgicos das células melanotróficas, inibem a síntese e liberação dos peptídeos da POMC, além de inibir a divisão celular (MCFARLANE, 2014). Estudos demonstraram que células melanotróficas cultivadas continuaram a se multiplicar na ausência da dopamina, e quando esta foi adicionada, pararam de se proliferar (BEATTY *et al.*, 1998; GEHLERT *et al.*, 1988).

A PPID é uma neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos das células melanotróficas, o que leva a perda do controle inibitório da pars intermedia. Como resultado, ocorre uma hipersecreção de peptídeos da POMC, assim como um aumento na divisão celular melanotrófica (MCFARLANE, 2007). Cavalos com PPID possuem hipófises aumentadas, com cerca de duas a três vezes o seu peso normal (VAN DER KOLK, 1996), devido à hiperplasia e/ou hipertrofia da pars intermedia, com a presença de um único macroadenoma ou múltiplos microadenomas (Figura 4) (GLOVER *et al.*, 2009). Frequentemente, ocorre a compressão das estruturas adjacentes, como a pars distalis, quiasma óptico, hipotálamo e neuro-hipófise. A infiltração celular e atrofia da neuro-hipófise também foi relatada. (BOUJON *et al.*, 1993; HEINRICH; BAUMGARTNER; CAPEN, 1990).

Figura 4 – Secções sagitais de hipófises de equinos com PPID. a) Microadenomas destacados pelas setas na pars intermedia (PI), com leve compressão da pars nervosa (PN) e pars distalis (PD). b) Macroadenoma presente na PI, com conseqüente compressão da PN e PD e formato arredondado da glândula



Fonte: McFarlane, 2014 (adaptado).

Segundo Millington *et al.* (1988), a pars intermedia de cavalos com PPID apresenta uma concentração de dopamina 8 vezes menor do que comparado a cavalos saudáveis da mesma faixa etária. Do mesmo modo, McFarlane *et al.* (2005) demonstraram que na PPID há uma redução de 6 vezes na quantidade de terminais nervosos na pars intermedia e redução de 50% na quantidade de corpos celulares dopaminérgicos no hipotálamo.

A causa inicial da PPID ainda não está esclarecida, porém há indícios que o estresse oxidativo pode estar relacionado com os danos neuronais, embora não se saiba se atuando como a causa ou consequência da neurodegeneração. McFarlane *et al.* (2005) encontraram uma quantidade 16 vezes maior de 3-nitrotirosina, um marcador de estresse oxidativo, em lâminas histológicas da hipófise de cavalos com PPID quando comparados à cavalos saudáveis. A lipofuscina, pigmento que demonstra o acúmulo de detritos celulares oxidados, também foi encontrado em grande escala nos neurônios hipofisários de cavalos com PPID (GLOVER *et al.*, 2009). No entanto, o estresse oxidativo sistêmico não aparenta estar relacionado com o desenvolvimento da PPID (MCFARLANE *et al.*, 2005).

### 2.2.2 Sinais clínicos

O curso da PPID é típico de uma doença neurodegenerativa, com caráter lentamente progressivo, em que a idade é um fator de risco. Há a ocorrência de diversos sinais clínicos, cujas causas não estão totalmente esclarecidas. O sinal clínico mais característico da PPID em cavalos é a hipertricose, uma pelagem longa e encaracolada persistente durante todas as épocas do ano (Figura 5). Nos primeiros meses ou anos de desenvolvimento da doença é possível que haja apenas o crescimento de pelos nas regiões da mandíbula, base do pescoço e membros. Com o passar do tempo, a hipertricose pode se espalhar por todo o corpo do animal. Pelagens escuras também podem se tornar mais claras. A sudorese excessiva, chamada de hiperidrose, é frequentemente relatada na PPID. Enquanto alguns cavalos suam devido a pelagem longa, outros continuam suando excessivamente mesmos em climas amenos (MCFARLANE, 2011). Contudo, a patogênese que leva a essas alterações de pelagem permanece indefinida.

Figura 5 – Pônei com os sinais característicos de PPID



Fonte: Talking About Laminitis, [201?].

O hipercortisolismo leva ao aumento do catabolismo proteico e outro sinal comum é a perda de massa muscular, principalmente da musculatura epaxial e glúteos. Com o enfraquecimento e alongamento dos músculos abdominais, o abdômen adquire um formato pendular. Apesar disso, o apetite pode se manter normal ou aumentando (SCHOTT, 2002). Conjuntamente com a perda de massa muscular, há a deposição anormal de gordura na região supraorbital, crista do pescoço, sobre a cauda, prepúcio e glândula mamária. A gordura é redistribuída da região inferior do corpo para a superior, criando um aspecto de dorso de búfalo. O acúmulo de gordura incomum é atribuído ao cortisol elevado. A hiperinsulinemia, outro possível achado da PPID, pode colaborar ainda mais para a deposição de gordura ao inibir a lipólise (SCHOTT, 2002).

A laminite é a complicação clínica com prognóstico mais reservado da PPID, sendo a principal causa de eutanásia dos cavalos com PPID (LOVE, 1992). As endocrinopatias são uma importante causa de laminite, estando a doença associada tanto com a PPID como com a SME. O cortisol aumentado já foi considerado como o provável fator desencadeante da laminite (LOVE, 1992; SCHOTT, 2002), contudo novos estudos apontam a hiperinsulinemia como o mecanismo responsável para o desenvolvimento da patologia. Asplin *et al.* (2007) e Laat *et al.* (2010) induziram o aparecimento de sinais clínicos e histológicos da laminite através da infusão contínua de insulina.

A poliúria e polidipsia também podem estar presentes entre os sinais clínicos. Acredita-se que a compressão da neuro-hipófise levando a diminuição do hormônio antidiurético, sede estimulada pelo hipercortisolismo e a diurese osmótica em consequência da hiperglicemia e glicosúria sejam os mecanismos envolvidos (MCFARLANE, 2011).

Equinos com PPID apresentam atraso nos processos de cicatrização bem como maior ocorrência de infecções secundárias, como abscessos subsolares, doenças periodontais, sinusite, pneumonia e maior parasitismo gastrointestinal (MCCUE, 2002). Apesar de animais idosos estarem naturalmente mais susceptíveis a infecções, dados mostram a ocorrência de 35% de infecções oportunistas em cavalos com PPID, comparado com 11% em cavalos idosos saudáveis (MCFARLANE, 2011). A imunossupressão pode ser resultado do aumento do cortisol, porém o aumento dos peptídeos da POMC aparenta estar envolvido similarmente. Vários dos peptídeos possuem ação imunossupressora, entre eles o  $\alpha$ -MSH, que diminui as citocinas inflamatórias, a resposta da fase aguda e a função dos neutrófilos (LIPTON; CATANIA, 1997).

Cavalos com PPID são frequentemente descritos como mais dóceis e letárgicos. As alterações no comportamento são atribuídas às concentrações aumentadas de  $\beta$ -endorfina (MILLINGTON *et al.*, 1988). Outros sinais clínicos como cegueira, convulsões e ataxia são relatados ocasionalmente (SCHOTT, 2002). Alterações reprodutivas como infertilidade, estros irregulares e lactação constante são descritas em éguas (MCCUE, 2002; SCHOTT, 2002).

Quanto a alterações laboratoriais, a hiperglicemia é o achado mais comum, podendo alguns animais apresentarem resistência à insulina. Enzimas hepáticas aumentadas, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia podem estar associados com a infiltração de gordura no fígado ou hepatopatia esteroideal (MCFARLANE *et al.*, 2004).

### 2.2.3 Métodos diagnósticos

O diagnóstico de PPID frequentemente é realizado de forma presuntiva por conta dos sinais clínicos, principalmente a hipertricose. Entretanto, estabelecer o diagnóstico em casos mais brandos e não tão claros pode ser uma tarefa árdua. Para um diagnóstico mais preciso, testes endocrinológicos são usados, podendo citar a concentração de ACTH plasmática, o teste de supressão de dexametasona, teste de estimulação do TRH e concentração plasmática de insulina e de glicose.

A determinação das concentrações plasmáticas de ACTH é um dos métodos mais práticos para o diagnóstico da PPID. Nos cavalos saudáveis, praticamente toda a produção de ACTH ocorre nas células corticotróficas da pars distalis, sendo apenas 2% nas células melanotróficas (WILSON *et al.*, 1982). Na PPID, haverá um aumento na produção de ACTH a partir das células melanotróficas (ORTH *et al.* 1982, WILSON *et al.*, 1982). Embora haja maiores concentrações de ACTH, a presença de hiperplasia adrenal é incomum, assim como os níveis plasmáticos de cortisol normalmente se encontram normais (MCFARLANE; BEECH; CRIBB, 2006; VAN DER KOLK, 1998). Isso se deve ao fato que o ACTH produzido na pars intermedia é menos bioreativo, não estando associado com alterações nos níveis de cortisol. (WILSON *et al.*, 1982).

O teste de supressão pela dexametasona é considerado por muitos o padrão ouro para o diagnóstico de PPID (MCCUE, 2002). Em um primeiro momento, avalia-se as concentrações de cortisol basal plasmático e após coletada a amostra sanguínea, a dexametasona é administrado. Uma segunda amostra de sangue é coletada 19h após a aplicação do glicocorticoide. Cavalos saudáveis terão supressão dos níveis de cortisol, enquanto cavalos com

PPID continuarão com as mesmas concentrações. A justificativa para isso é que a pars distalis possui receptores de glicocorticoides, enquanto a pars intermedia não (DYBDAL *et al.*, 1994). A administração da dexametasona resulta na supressão das células corticotróficas, gerando uma diminuição na esteroidogênese adrenal. Na PPID, as células melanotróficas continuarão produzindo ACTH, não afetando a produção de esteroides (BEECH, 1987).

Outro teste possível de ser realizado é o teste em resposta ao TRH. O TRH estimula diretamente as células melanotróficas e cavalos com PPID têm um aumento de 30 a 50% nos níveis de cortisol basal após a administração de TRH, assim como os níveis de ACTH, enquanto cavalos sadios não possuem essa resposta (BEECH; GARCIA, 1985). Esse teste pode ser realizado em associação com o teste de supressão da dexametasona. Porém, atualmente o TRH não está disponível no Brasil (BET LABS, 2022). Um consenso recente realizado pelo Equine Endocrinology Group (2021) recomenda o teste de estimulação com TRH juntamente com a determinação das concentrações basais de ACTH, tanto para os diagnósticos de casos leves como avançados de PPID.

Hiperinsulinemia e hiperglicemia são achados frequentes na PPID e a mensuração dos níveis de insulina e glicose pode auxiliar no diagnóstico, porém não são específicos, sendo também encontrando em outras endocrinopatias (MCFARLANE, 2011).

#### 2.2.4 Procedimentos terapêuticos

Um bom manejo de rotina da saúde geral é exigido para o cavalo com PPID, incluindo cuidado regular com os cascos, vacinas e vermífugos em dia, avaliação odontológica, tosa dos animais com pelagem excessiva e nutrição balanceada, evitando alimentos com excesso de carboidratos solúveis. O tratamento da PPID se baseia no uso do mesilato de pergolida, ciproheptadina ou trilostano durante o restante da vida do cavalo.

O fármaco de eleição é o mesilato de pergolida, um agonista do receptor de dopamina, que regula negativamente a produção de peptídeos da POMC. A eficácia do tratamento pode ser avaliada empiricamente pela melhora dos sinais clínicos entre um a três meses do início do uso da pergolida. Andrews *et al.* (2011) observaram uma melhora dos sinais clínicos e testes sanguíneos de 76% de 113 casos de PPID tratados com pergolida por 180 dias. As doses variam de 0,5 a 2,0 mg/dia para um cavalo adulto. Uma dose inicial de 0,001mg/kg/dia (0,5mg/dia para um cavalo de 500kg) é recomendada, com reavaliação em 4 a 8 semanas para reajuste da dose. O aumento abrupto da dose pode causar anorexia, portando indica-se o aumento lento da dosagem, de 0,25mg/dia por vez (MCCUE, 2002).

A ciproheptadina, um antagonista da serotonina, surgiu como opção para o tratamento da PPID, uma vez que a serotonina estimula a liberação de ACTH em ratos (FISCHER; MORIARTY, 1977). Ela pode ser utilizada tanto em conjunto com a pergolida, quando esta atingiu a dosagem máxima, ou como monoterapia (MCFARLANE, 2011). No entanto, possui baixa eficácia quando utilizada de forma única. Schott *et al.* (2001) obtiveram uma melhora clínica de 85% utilizando a pergolida em comparação a 43% com a ciproheptadina e normalização de 35% na avaliação do teste de supressão da dexametasona com a pergolida contra 15% com a ciproheptadina.

Outra alternativa pode ser o uso do trilostano, inibidor da enzima responsável pela conversão de colesterol em cortisol. McGowan *et al.* (2003) relataram melhora nos sinais clínicos, principalmente no estado de letargia, frequência de polúria e polidipsia e na laminite. No entanto, os resultados do teste de supressão com dexametasona não obtiveram alteração. O trilostano pode ter bons resultados para os casos de PPID em que há hiperplasia da glândula adrenal e hipercortisolemia, porém não possui atuação sobre os peptídeos da POMC em excesso derivados da pars intermedia (MCFARLANE, 2011).

### **2.3 Influência das alterações endócrinas na reprodução da égua**

Por se tratarem de doenças endócrinas, tanto SME como PPID afetam e possuem sinais clínicos refletidos no sistema reprodutor, trazendo adversidades para a reprodução de éguas acometidas por estas patologias. Dentre os diversos sinais clínicos presentes na SME estão os problemas reprodutivos, como alterações na ciclicidade, subfertilidade e falha reprodutiva (BURNS, 2016). A obesidade e a resistência à insulina são apontados como os principais responsáveis por estes distúrbios, porém a fisiopatologia que liga à infertilidade não é completamente caracterizadas nos equinos, enquanto em outras espécies, e inclusive em humanos, já está melhor esclarecido.

Em mulheres, a resistência à insulina associada com obesidade são fatores de risco para a subfertilidade. A insulina diminui a produção de globulina ligadora de hormônios sexuais, o que resulta em um aumento na produção de andrógenos ovarianos, levando a uma função ovariana anormal e à distúrbios ovulatórios em mulheres obesas (EHRMANN, 2005). Da mesma forma, a Síndrome do Ovário Policístico, patologia classificada tanto endócrina como reprodutiva, está associada com resistência à insulina, hiperinsulinemia e obesidade, sendo caracterizada por ciclos menstruais irregulares, folículos anovulatórios, infertilidade e hiperandrogenismo (EHRMANN, 2005; NESTLER, 2000).

Vick *et al.* (2006) demonstraram que éguas obesas e insulino-resistentes exibem um intervalo interovulatório maior e períodos prolongados de altas circulação de progesterona. As éguas obesas exibiram um período entre ovulações cerca de 10 dias maior, de 36 dias em média. A progesterona permaneceu elevada por períodos de 37 a 78 dias, enquanto o maior período com altas concentrações em éguas com 4,5 de escore corporal (escala de 1 – 9; HENNEKE *et al.*, 1983) foi de 22 dias. A progesterona prolongada foi acompanhada por grandes folículos anovulatórios persistentes, sugerindo que mecanismos envolvidos na ovulação estejam suprimidos quando a obesidade está presente. Além disso, éguas obesas tendem a possuírem atividade folicular e a continuarem ciclando durante o período de inverno (GENTRY *et al.*, 2002).

A SME está refletida nas características dos folículos ovarianos. Concentrações de insulina, leptina, TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6 se apresentam elevadas no fluido folicular de éguas com SME, enquanto os níveis de adiponectina são baixos (SESSIONS-BRESNAHAN; CARNAVALE, 2014). A exposição das células da granulosa de bovinos e suínos *in vitro* à níveis elevados de insulina levou a uma proliferação celular e aumento na síntese de DNA (SPICER; ALPIZAR; ECHTERNKAMP, 1993; BARANAO; HAMMOND, 1984) e em mulheres ocasionou um aumento na esteroidogênese (PORETSKY; KALIN, 1987), sugerindo que a insulina folicular tenha um papel na função do folículo. Na fertilização *in vitro* de mulheres, baixos níveis de leptina são considerados como marcadores de sucesso da técnica (SPICER; ALPIZAR; ECHTERNKAMP, 1993). Biopsias de embriões bovinos realizadas antes da transferência e que não resultaram em prenhez apresentaram expressão elevada TNF $\alpha$  em comparação a embriões em que se obteve prenhez, mostrando estar relacionado com a perda embrionária (EL-SAYED, 2006).

Além disso, concentrações de diversas aminas e aminoácidos como creatinina, ornitina, fenilalanina, arginina, histidina e glutamato se encontram em concentrações reduzidas no fluido folicular de éguas obesas, assim como os fosfolipídios, que atuam nas trocas de membrana. Em contrapartida, há aumento nas concentrações de triglicerídeos, ácido linoleico e ácido esteárico. A elevação dos níveis de triglicerídeos pode contribuir para uma elevada presença de lipídeos em embriões jovens, gerando estresse oxidativo e efeitos a longo prazo no metabolismo (SESSIONS-BRESNAHAN *et al.*, 2016). O ácido linoleico é um precursor da prostaglandina E2, cujo papel é fundamental na maturação e ovulação do oócito (MATTOS *et al.*, 2000). No entanto, oócitos de bovinos e ratos expostos a grandes concentrações de ácido linoleico apresentaram aumento de gotículas lipídicas no citoplasma e redução na taxa de maturação

(CARRO *et al.*, 2013). O ácido esteárico inibe a proliferação das células da granulosa e induz a apoptose em vacas e mulheres (VANHOLDER *et al.*, 2005; MU *et al.* 2001).

A expressão gênica dos folículos também sofre alterações. O inibidor tecidual da metaloproteinase-2 (TIMP-2), atua na maturação folicular e, de maneira indireta, na remodelação tecidual durante a ovulação (STROGIN *et al.*, 1995). Em éguas com SME, o TIMP-2 se encontra elevado, o que poderia contribuir para a formação de folículos anovulatórios persistentes. Já a expressão de epiregulina (EREG) encontra-se reduzida (SESSIONS-BRESNAHAN; CARNAVALE, 2014). A EREG é expressa pelas células da granulosa e atua na maturação do oócito, quebra da vesícula germinativa e expansão do cumulus (PARK *et al.*, 2004). Estando diminuída, o processo de maturação pode estar prejudicado.

Em um estudo preliminar, Pennington *et al.* (2020) identificaram alteração na proteômica do histotrofo de éguas resistentes à insulina, com aumento na expressão de duas proteínas inflamatórias – serotransferrina e amilóide A sérica –, o que pode indicar um processo inflamatório no útero de éguas com resistência à insulina. Compactuando com esses resultados, Sessions-Bresnahan *et al.* (2018) encontraram aumento na expressão de citocinas inflamatórias (TNF $\alpha$  e IL-1), na regulação da homeostase lipídica, no estresse mitocondrial e no sistema IGF2 no endométrio de éguas obesas. Embriões bovinos expostos a altas concentrações de TNF $\alpha$  tem maiores chances de sofrer apoptose (SOTO; NATZKE; HANSEN, 2003), e há maiores taxas de reabsorção em embriões de ratos, sendo os sobreviventes significativamente menores (WUU *et al.*, 1999).

Em éguas, a obesidade materna alterou a transcrição de genes dos embriões, principalmente associados ao trofotoderma, para genes relacionados à homeostase lipídica, estresse mitocondrial, oxidativo e do retículo endoplasmático. Os embriões também diminuiram as concentrações de lipídios importantes para sinalização celular e integridade de membrana (SESSIONS-BRESNAHAN; HEUBERGER; CARNEVALE, 2018).

Durante a gestação da égua, ocorre um processo fisiológico de resistência à insulina, permitindo um redirecionamento dos nutrientes maternos para o feto em desenvolvimento (MORRESEY, 2012). Como forma de garantir nutrientes necessários para os tecidos fetais e placentários, conforme a prenhez avança, a resposta da insulina à glicose aumenta, ao passo que a sensibilidade da insulina diminuí, retardando a remoção da glicose para os tecidos maternos (ZAVAZA-GÓMEZ, 2008; FOWDEN; COMLINE; SILVER, 1984). Até em torno dos 270 dias de prenhez, ocorre um aumento da sensibilidade das células pancreáticas à glicose,

resultando em hiperinsulinemia e permitindo que tanto as necessidades fetais como maternas sejam supridas sem atingir um estado hipoglicêmico (FOWDEN; COMLINE; SILVER, 1984). Chegando no terço final da gestação, o feto ganha cerca de 45% do seu peso final, o que gera uma demanda ainda maior de glicose (MEYER.; AHLWEDE, 1978). Para permitir a transferência de energia ao feto, o uso da glicose pela égua é reduzido ao mínimo, com cerca de 75% da glicose materna sendo utilizado para o desenvolvimento fetal (FOWDEN; COMLINE; SILVER, 1984).

Caso haja um distúrbio metabólico já pré-existente, este será ainda mais exacerbando durante a gestação da égua. A diminuição da sensibilidade à insulina durante a prenhez, a hiperinsulinemia e o processo inflamatório sistêmico aumentam a possibilidade de complicações, como a laminite, em éguas gestantes com SME (MORRESEY, 2012).

O estado nutricional materno durante o início da prenhez resulta em alterações epigenéticas, que alteram o fenótipo da prole e podem levar a anormalidades no animal adulto. (BARKER, 2001). A obesidade e a superalimentação da égua durante a gestação possuem influência na programação fetal (COVERDALE; HAMMER; WALTER, 2015). Potros de éguas alimentadas com dietas ricas em amido no final de gestação apresentaram maiores níveis de glicose e insulina basal dos 5 aos 80 dias quando comparado com potros controle. Além disso, aos 160 dias, estes potros apresentaram uma menor sensibilidade à insulina (GEORGE *et al.*, 2009). Winsco *et al.* (2011) também encontraram sensibilidade à insulina reduzida em potros nascidos de éguas superalimentadas aos 180 dias. Um estudo recente encontrou um número maior de ilhotas de Langerhans em pâncreas de potros recém-nascidos de éguas que foram super nutridas durante a gestação (BRADBERRY *et al.*, 2021). Em humanos e ratos, esses achados foram observados em indivíduos com resistência à insulina ou pré-diabéticos (WEIR; BONNER-WEIR, 2004). Em pacientes humanos, sem o histórico de pancreatite ou diabetes, foi encontrado uma relação positiva entre a densidade de ilhotas de Langerhans com o aumento da massa de células  $\beta$ -pancreáticas (KOU *et al.*, 2014), o que gera consequentemente um aumento nas concentrações de insulina circulantes, levando a resistência à insulina e a diabetes (WEIR; BONNER-WEIR, 2004). Possivelmente, cavalos descritos como “*easy-keepers*” sejam resultados de uma programação metabólica que ocorreu durante o período fetal (SATTFIELD, 2010).

Além da programação fetal, estudos demonstraram que a nutrição durante o terço final de gestação também possui uma influência na qualidade do colostro. As concentrações de IgG de éguas que receberam dietas a base de grãos foram menores do éguas com dietas a base de

forragens (HARMER *et al.*, 2011; THORSON *et al.*, 2010). O volume de colostro não foi influenciado pela dieta materna (HARMER *et al.*, 2011), mas apesar de terem obtido valores considerados adequados, as concentrações séricas de IgG dos potros foram menores às 12h e 18h de vida (THORSON *et al.*, 2010). Resultados semelhantes foram encontrados em ovelhas super nutridas, em que a qualidade e quantidade do colostro foram afetados (SWANSON *et al.*, 2008).

A obesidade durante a gestação pode comprometer o desempenho atlético do potro, gerando alterações musculoesqueléticas e afetando o desenvolvimento cartilaginoso (TORRES *et al.*, 2020). Robles *et al.* (2018) encontraram maior prevalência de lesões de osteocondrose em potros nascidos de éguas obesas aos 12 meses de idade. A alimentação com concentrado durante a gestação também levou ao maior aparecimento de osteocondrose em potros (VANDER HEYDEN *et al.*, 2013). Um estudo realizado com éguas crioulas obesas avaliou radiograficamente seus potros aos 6 meses de idade. Os resultados encontrados demonstraram que 92,85% dos potros apresentavam osteoartrite na articulação distal do tarso e 50% epifisite metacarpiana distal. Além disso, níveis de IGF-1 (fator de crescimento semelhante a insulina 1) se apresentaram menores do que os de potros saudáveis de outras raças (TORRES *et al.*, 2020). O IGF-1 atua no metabolismo da cartilagem endocondral e na cicatrização de lesões articulares e é influenciado pelo fornecimento nutricional (HENSON *et al.*, 1997; FORTIER *et al.*, 2001; STANIAR *et al.*, 2007). Possivelmente, a dinâmica alterada de insulina e glicose das éguas obesas induziu a alterações metabólicas também nos potros, que por sua vez levou a transtornos no desenvolvimento musculoesquelético (TORRES *et al.*, 2020).

Uma vez que PPID e SME podem ter aspectos em comum, como a resistência à insulina e hiperinsulinemia, todos estes mesmos fatores são capazes de afetar a reprodução de éguas com PPID. Por si só, alterações reprodutivas são relatadas na PPID, porém elas ainda não foram estudadas a fundo, e há grandes lacunas sobre o tema. A PPID acomete cavalos idosos na sua maioria, e é sabido que éguas mais velhas possuem menor eficiência reprodutiva devido a idade (MADILL, 2002; MCCUE, 2002). O que leva a dúvida quanto a causa da queda de fertilidade: por consequência da idade avançada ou por consequência da PPID. No entanto, éguas com PPID que manifestaram sinais clínicos reprodutivos restauraram a função reprodutiva e voltaram a apresentar ciclos regulares após o tratamento com pergolida (DONALDSON *et al.*, 2002; SGORBINI *et al.*, 2004). Isso demonstra que a PPID realmente é responsável por uma porcentagem das éguas idosas com problemas reprodutivos acometidas pela doença.

Dentre as anormalidades reprodutivas já relatadas estão ciclos estrais irregulares, aciclicidade, problemas de fertilidade e lactação persistente (MCCUE, 2002; SCHOTT, 2002). O mecanismo envolvendo essas alterações não está claro, mas acredita-se que a compressão da adeno-hipófise pela pars intermedia pode causar alteração na produção de LH e FSH (JOHNSON; MESSER; GANJAM, 2011; MCCUE, 2002; SCHOTT, 2002).

Progesterona, testosterona e estradiol são esteroides sexuais produzidos pelo córtex adrenal. Éguas normais e ovariectomizadas demonstraram aumento de produção de progesterona, testosterona, androstenediona e cortisol após a administração de ACTH (HEDBERG *et al.*, 2007). Embora tanto o hipercortisolismo como a hiperplasia da glândula adrenal não sejam achados comuns da PPID, uma hipótese seria que a excessiva estimulação adrenal leva a produção aumentada de glicocorticoides e de esteroides sexuais, afetando negativamente a secreção de gonadotrofinas. Sabe-se que a dexametasona, um glicocorticoide sintético, inibe o comportamento sexual, reduz o tamanho dos folículos e inibe a liberação de LH, sugerindo que algo semelhante possa acontecer na PPID (ASA; GINTHER, 1982). Tsuchiya *et al.* (2021) avaliaram um grupo de 67 éguas vazias quanto às concentrações de ACTH e eficiência reprodutiva e verificou que éguas com níveis altos e intermediários de ACTH tinham menores taxas de concepção e de parição.

Em mulheres, níveis elevados de cortisol são fatores de risco para infertilidade sexual e o  $\alpha$ -MSH estimula a secreção de LH (LIMONE *et al.*, 1997). Não há trabalhos que demonstram o efeito do  $\alpha$ -MSH na produção de gonadotrofinas em equinos, porém caso haja um efeito semelhante, a alteração da secreção pulsátil de LH alteraria todo o ciclo reprodutivo da égua (LINSE, 2011).

Além disso, a imunossupressão pode tornar a égua mais susceptível a infecções uterinas (JOHNSON; MESSER; GANJAM, 2011). Alterações na produção de leite também são relatadas na PPID, variando desde agalactia à lactação persistente (SCHOTT, 2002; MCFARLANE, 2011). A dopamina inibe a secreção de prolactina, responsável pelo desenvolvimento da glândula mamária e estimulação da lactação, assim como retarda a prontidão materna para o nascimento do potro. Uma vez que uma das abordagens terapêuticas para PPID é um agonista da dopamina, a pergolida, éguas tratadas com este fármaco podem apresentar agalactia, gestação prolongada e distocia. A fim de evitar problemas durante o parto, recomenda-se a descontinuação da medicação cerca de 2 a 3 semanas antes da data prevista de parição. (SANTSCHI; VAALA, 2011; MCFARLANE, 2011).

### **3 CONCLUSÕES**

Patologias endócrinas como a SME e a PPID têm se tornando mais frequentes nos últimos anos e apesar disso, muitos aspectos envolvendo estas enfermidades não estão completamente elucidados, principalmente envolvendo a fisiopatogenia, sendo extrapolados de outras espécies. São necessários mais estudos realizados em cavalos, afim de identificar as particularidades dos equinos. No entanto, alterações reprodutivas já são descritas e vêm se mostrando importantes para a reprodução em ambas as doenças. A suspeita de PPID deve sempre ser um diagnóstico considerado para éguas idosas com problemas de fertilidade, assim como o fenótipo da SME deve causar apreensão para matrizes e receptoras, pois não só torna a reprodução mais dificultosa, como também influencia características do produto final. O efeito da SME e da PPID está sobre todo o processo reprodutivo, causando alterações no ciclo estral, desenvolvimento embrionário, gestacional e do próprio potro.

## REFERÊNCIAS

- AFFONSO, F. J.; ALONSO, M. A.; FERNANDES, C. B. Gestação e síndrome metabólica equina: caracterização e diagnóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 115 p. 4-12, 2020.
- AFFONSO, F. J. *et al.* Resistência à insulina e metabolismo de glicose na gestação, um paralelo entre equinos e humanos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 43, n. 3, p. 772-778, 2019.
- ANDREWS, F. M., *et al.* Prascend tablets, pergolide mesylate, for the control of clinical signs associated with pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease) in horses. **New Animal Drug Application**, 2011.
- AOKI, T.; ISHII, M. Hematological and biochemical profiles in peripartum mares and neonatal foals (heavy draft horse). **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 32, n. 3, p. 170-176, 2012.
- ARGO, C. McG. Appraising the portly pony: body condition and adiposity. **Veterinary Journal**, v. 179, n. 2, p. 158-160, 2009.
- ASPLIN, K. E. *et al.* Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. **The Veterinary Journal**, v. 174, n. 3, p. 530-535, nov. 2007.
- ASA, C. S.; GINTHER, O. J. Glucocorticoid suppression of oestrus, follicles, LH and ovulation in the mare. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, v. 32, p. 247-251, 1982.
- BARANAO, J. L. S.; HAMMOND, J. M. Comparative effects of insulin and insulin-like growth factors on DNA synthesis and differentiation of porcine granulosa cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 124, n. 2, p. 484-490, 1984.
- BARKER, D. J. P. The malnourished baby and infant: relationship with type 2 diabetes. **British Medical Bulletin**, v. 60, n. 1, p. 69-88, 2001.
- BRADBERRY, A. N. *et al.* Effect of maternal overnutrition on predisposition to insulin resistance in the foal: Maternal parameters and foal pancreas histoarchitecture. **Animal Reproduction Science**, v. 227, p. 106720, 2021.
- BEATTY, D. M. *et al.* Heterogeneity in POMC expression among explanted melanotropes decreases with time in culture and bromocriptine treatment. **Peptides**, v. 19, n. 4, p. 659-665, 1998.
- BEECH, J.; GARCIA, M. Hormonal response to thyrotropin-releasing hormone in healthy horses and in horses with pituitary adenoma. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 9, p. 1941-1943, 1985.
- BEECH, J. Evaluation of thyroid, adrenal, and pituitary function. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 3, n. 3, p. 649-660, 1987.
- BET LABS. **Exames e protocolos em equinos: disfunção da pars intermédia da pituitária (PPID ("Cushings"))**. Disponível em: <https://betlabs.com.br/endocrinopatas/equinos/>. Acesso em: 04 set. 2022.

- BORGIA, L. *et al.* Glycaemic and insulinaemic responses to feeding hay with different non-structural carbohydrate content in control and polysaccharide storage myopathy-affected horses. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 95, n. 6, p. 798-807, 2011.
- BOUJON, C. E. *et al.* Equine pituitary adenoma: a functional and morphological study. **Journal of Comparative Pathology**, v. 109, n. 2, p. 163-178, ago. 1993.
- BREUHAUS, B. A. Disorders of the equine thyroid gland. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 27, n. 1, p. 115-128, 2011.
- BUFF, P. R. *et al.* Leptin in horses: tissue localization and relationship between peripheral concentrations of leptin and body condition. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. 11, p. 2942-2948, 2002.
- BURNS, T. A. *et al.* Proinflammatory cytokine and chemokine gene expression profiles in subcutaneous and visceral adipose tissue depots of insulin-resistant and insulin-sensitive light breed horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 932-939, 2010.
- BURNS, T. A. Effects of common equine endocrine diseases on reproduction. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 32, n. 3, p. 435-449, 2016.
- BURNS, T. A.; TORIBIO, R. E. Insulin dysregulation and equine metabolic syndrome. *In*: REED, S. M., BAYLY, W. M., SELTON, D. C. **Equine Internal Medicine**. 4 ed. Missouri: Elsevier, 2018, p. 1085-1100.
- CARRO, M. *et al.* Linoleic acid stimulates neutral lipid accumulation in lipid droplets of maturing bovine oocytes. **Theriogenology**, v. 79, n. 4, p. 687-694, 2013.
- CARTER, R. A. *et al.* Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. **The Veterinary Journal**, v. 179, n. 2, p. 204-210, 2009a.
- CARTER, R. A. *et al.* Prediction of incipient pasture-associated laminitis from hyperinsulinaemia, hyperleptinaemia and generalised and localised obesity in a cohort of ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 2, p. 171-178, 2009b.
- CLOUGHER, J. Equine metabolic syndrome and equine Cushing's disease. **Horse Journals**. 11 out. 2020. Disponível em: <https://www.horsejournals.com/horse-care/feed-nutrition/equine-metabolic-syndrome-and-equine-cushings-disease>. Acesso em: 18 ago. 2022.
- COVERDALE, J. A.; HAMMER, C. J.; WALTER, K. W. Horse species symposium: Nutritional programming and the impact on mare and foal performance. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 7, p. 3261-3267, 2015.
- DE GRAAF-ROELFSEMA, Ellen. Glucose homeostasis and the enteroinsular axis in the horse: a possible role in equine metabolic syndrome. **The Veterinary Journal**, v. 199, n. 1, p. 11-18, 2014.
- DE LAAT, M. A. *et al.* Equine laminitis: Induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 42, n. 2, p. 129-135, mar. 2010.

- DE LAAT, M. A. *et al.* Toll-like receptor and pro-inflammatory cytokine expression during prolonged hyperinsulinaemia in horses: implications for laminitis. **Veterinary immunology and Immunopathology**, v. 157, n. 1-2, p. 78-86, 2014.
- DENG, Y.; SCHERER, P. E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1212, n. 1, p. E1-E19, 2010.
- DYBDAL, N. O. *et al.* Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 204, n. 4, p. 627-632, 1994.
- DONALDSON, M. T. *et al.* Treatment with pergolide or cyproheptadine of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 6, p. 742-746, 2002.
- DONALDSON, M.T., JORGENSEN A. J. R., BEECH, J. Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 7, p. 1123-1127, abr. 2004.
- DURHAM, A. E.; RENDLE, D. I.; NEWTON, J. R. The effect of metformin on measurements of insulin sensitivity and  $\beta$  cell response in 18 horses and ponies with insulin resistance. **Equine Veterinary Journal**, v. 40, n. 5, p. 493-500, 2008.
- DURHAM, A. E. *et al.* Pituitary pars intermedia dysfunction: Diagnosis and treatment. **Equine Veterinary Education**, v. 26, n. 4, p. 216-223, abr. 2014.
- DURHAM, A. E. *et al.* ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 335-349, 2019.
- EHRMANN, D. A. Polycystic ovary syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 12, p. 1223-1236, 2005.
- EL-SAYED, A. *et al.* Large-scale transcriptional analysis of bovine embryo biopsies in relation to pregnancy success after transfer to recipients. **Physiological Genomics**, v. 28, n. 1, p. 84-96, 2006.
- FISCHER, J. L.; MORIARTY, C. M. Control of bioactive corticotropin release from the neuro-intermediate lobe of the rat pituitary in vitro. **Endocrinology**, v. 100, n. 4, p. 1047-1054, 1977.
- FITZGERALD, B. P.; MCMANUS, C. J. Photoperiodic versus metabolic signals as determinants of seasonal anestrus in the mare. **Biology of Reproduction**, v. 63, n. 1, p. 335-340, 2000.
- FITZGERALD, B. P. *et al.* Potential signals mediating the maintenance of reproductive activity during the non-breeding season of the mare. **Reproduction Cambridge Supplement-**, p. 115-129, 2002.
- FORTIER, L. A. *et al.* Insulin-like growth factor-I gene expression patterns during spontaneous repair of acute articular cartilage injury. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 19, n. 4, p. 720-728, 2001.

- FOWDEN, A. L.; COMLINE, R. S.; SILVER, M. Insulin secretion and carbohydrate metabolism during pregnancy in the mare. **Equine Veterinary Journal**, v. 16, n. 4, p. 239-246, 1984.
- FRANK, N. *et al.* Effects of oral administration of levothyroxine sodium on concentrations of plasma lipids, concentration and composition of very-low-density lipoproteins, and glucose dynamics in healthy adult mares. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 6, p. 1032-1038, 2005.
- FRANK, N. *et al.* Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 9, p. 1383-1390, 2006.
- FRANK, N. *et al.* Equine metabolic syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 467-475, 2010.
- FRANK, N. Equine metabolic syndrome. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 27, n. 1, p. 73-92, 2011.
- FRANK, N.; TADROS, E. M. Insulin dysregulation. **Equine Veterinary Journal**, v. 46, n. 1, p. 103-112, 2014.
- FRANK, N. *et al.* Recommendations for the diagnosis and treatment of equine metabolic syndrome (EMS). **Equine Endocrinology Group**, 2020. Disponível em: [https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2020/09/200592\\_EMS\\_Recommendations\\_Bro-FINAL.pdf](https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2020/09/200592_EMS_Recommendations_Bro-FINAL.pdf). Acesso em: 25 ago. 2022.
- FREESTONE, J. F. *et al.* Improved insulin sensitivity in hyperinsulinaemic ponies through physical conditioning and controlled feed intake. **Equine Veterinary Journal**, v. 24, n. 3, p. 187-190, 1992.
- GALANTINO-HOMER, H. L.; ENGILES, J. B. Insulin resistance and laminitis in broodmares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 10, n. 32, p. 680-688, 2012.
- GEHLERT, D. R. *et al.* Rat intermediate lobe in culture: dopaminergic regulation of POMC biosynthesis and cell proliferation. **Peptides**. Colorado, v. 9, n. 1, p. 161-168, 1988.
- GENTRY, L. R. *et al.* The relationship between body condition, leptin, and reproductive and hormonal characteristics of mares during the seasonal anovulatory period. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. 10, p. 2695-2703, 2002.
- GEORGE, L. A. *et al.* Insulin sensitivity and glucose dynamics during pre-weaning foal development and in response to maternal diet composition. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 37, n. 1, p. 23-29, 2009.
- GLOVER, C. M. *et al.* Extrapituitary and pituitary pathological findings in horses with pituitary pars intermedia dysfunction: a retrospective study. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 29, n. 3, p. 146-153, mar. 2009.
- GOOSSENS, G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. **Physiology & Behavior**, v. 94, n. 2, p. 206-218, 2008.

- HAMMER, C. J. *et al.* Effect of dietary energy manipulation on mares and their foals: colostrum and IgG. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 5, n. 31, p. 308-309, 2011.
- HART, K. (ed) *et al.* Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID). **Equine Endocrinology Group**. 2021. Disponível em: <https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2021/12/2021-PPID-Recommendations-V11-wo-insert.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2022.
- HEDBERG, Y. *et al.* Effect of ACTH (tetracosactide) on steroid hormone levels in the mare: Part B: Effect in ovariectomized mares (including estrous behavior). **Animal Reproduction Science**, v. 100, n. 1-2, p. 92-106, 2007.
- HEINRICHS, M.; BAUMGARTNER, W.; CAPEN, C. C. Immunocytochemical demonstration of proopiomelanocortin-derived peptides in pituitary adenomas of the pars intermedia in horses. **Veterinary Pathology**, v. 27, n. 6, p. 419-425, nov. 1990.
- HENNEKE, D. R. *et al.* Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. **Equine Veterinary Journal**, v. 15, n. 4, p. 371-372, 1983.
- HENSON, F. M. D *et al.* Effects of insulin and insulin-like growth factors I and II on the growth of equine fetal and neonatal chondrocytes. **Equine Veterinary Journal**, v. 29, n. 6, p. 441-447, 1997.
- HUSTACE, J. L.; FIRSHMAN, A. M.; MATA, J. E. Pharmacokinetics and bioavailability of metformin in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 5, p. 665-668, 2009.
- JEQUIER, Eric. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 967, n. 1, p. 379-388, 2002.
- JOHNSON, P. J. The equine metabolic syndrome: Peripheral Cushing's syndrome. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 18, n. 2, p. 271-293, 2002.
- JOHNSON, P. J.; MESSER, N. T.; GANJAM, V. K. Cushing's syndromes, insulin resistance and endocrinopathic laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 36, n. 3, p. 194-198, 2004.
- JOHNSON, P. J.; MESSER, N. T.; GANJAM, V. K. Pituitary pars intermedia dysfunction (equine cushing's syndrome). *In*: MCKINNON, A. O. *et al.* **Equine Reproduction**. 2 ed. Wiley-Blackwell, 2011.p. 2790-2795.
- KARSTOFT, K.; PEDERSEN, B. K. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. **Immunology and Cell Biology**, v. 94, n. 2, p. 146-150, 2016.
- KEEN, J. A. *et al.* Short-term incubation of equine laminar veins with cortisol and insulin alters contractility in vitro: possible implications for the pathogenesis of equine laminitis. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 4, p. 382-388, 2013.
- KIM, J. *et al.* Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. **Circulation**, v. 113, n. 15, p. 1888-1904, 2006.
- KORDA, M. *et al.* Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 295, n. 4, p. H1514-H1521, 2008.

- KOU, K. *et al.* Islet number rather than islet size is a major determinant of  $\beta$ - and  $\alpha$ -cell mass in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 5, p. 1733-1740, 2014.
- LIMONE, P. *et al.* Evidence for an interaction between  $\alpha$ -MSH and opioids in the regulation of gonadotropin secretion in man. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 20, n. 4, p. 207-210, 1997.
- LINSE, V. J. Adrenal steroids. *In*: MCKINNON, A. O. *et al.* **Equine Reproduction**. 2 ed. Wiley-Blackwell, 2011. p. 1665-1668.
- LIPTON, J. M.; CATANIA, A. Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulator  $\alpha$ -MSH. **Immunology Today**, v. 18, n. 3, p. 140-145, 1997.
- LOVE, S. Equine cushing's disease. **British Veterinary Journal**, v. 149, n. 2, p. 139-153, jul. 1992.
- LOWE, J. E. *et al.* Equine hypothyroidism: the long term effects of thyroidectomy on metabolism and growth in mares and stallions. **The Cornell Veterinarian**, v. 64, n. 2, p. 276-295, 1974.
- MADILL, S. Reproductive considerations: mare and stallion. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 18, n. 3, p. 591-619, 2002.
- MATTOS, R. *et al.* Effects of dietary fatty acids on reproduction in ruminants. **Reviews of Reproduction**, v. 5, n. 1, p. 38-45, 2000.
- MCCUE, P. M. Equine Cushing's disease. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 18, n. 3, p. 533-543, 2002.
- MCCUE, M. E.; GEOR, R. J.; SCHULTZ, N. Equine metabolic syndrome: a complex disease influenced by genetics and the environment. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, n. 5, p. 367-375, 2015.
- MCFARLANE, D. *et al.* Effects of season and sample handling on measurement of plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone concentrations in horses and ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 11, p. 1463-1468, nov. 2004.
- MCFARLANE, D. *et al.* Nitration and increased alphasynuclein expression associated with dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 17, n. 2, p. 73-80, fev. 2005.
- MCFARLANE, D.; BEECH, J.; CRIBB, A. Alpha-melanocyte stimulating hormone release in response to thyrotropin releasing hormone in healthy horses, horses with pituitary pars intermedia dysfunction and equine pars intermedia explants. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 30, n. 4, p. 276-288, mai. 2006.
- MCFARLANE, D. Advantages and limitations of the equine disease, pituitary pars intermedia dysfunction as a model of spontaneous dopaminergic neurodegenerative disease. **Ageing Research Reviews**, v. 6, n. 1, p. 54-63, mai. 2007.
- MCFARLANE, D. Equine pituitary pars intermedia dysfunction. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 27, n. 1, p. 93-113, 2011.

- MCFARLANE, D. Pathophysiology and clinical features of pituitary pars intermedia dysfunction. **Equine Veterinary Education**, v. 26, n. 11, p. 592-598, nov. 2014.
- MCGOWAN, C. M.; NEIGER, R. Efficacy of trilostane for the treatment of equine Cushing's syndrome. **Equine Veterinary Journal**, v. 35, n. 4, p. 414-418, 2003.
- MCGOWAN, T. W.; PINCHBECK, G. P.; MCGOWAN, C. M. Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 1, p. 74-79, jan. 2013.
- MENZIES-GOW, N. J. *et al.* The effect of exercise on plasma concentrations of inflammatory markers in normal and previously laminitic ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 46, n. 3, p. 317-321, 2014.
- MESSER IV, N. T.; JOHNSON, P. J. Evidence-based literature pertaining to thyroid dysfunction and cushing's syndrome in the horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 23, n. 2, p. 329-364, ago. 2007.
- MEYER, H.; AHLWEDE, L. The intra-uterine growth and body composition of foals and the nutrient requirements of pregnant mares. **Anim Res Dev**, v. 8, p. 86-112, 1978.
- MILLINGTON, W. R. *et al.* Equine Cushing's disease: differential regulation of beta-endorphin processing in tumors of the intermediate pituitary. **Endocrinology**, v. 123, n. 3, p. 1598-1604, set. 1988.
- MORGAN, R.; KEEN, J.; MCGOWAN, C. Equine metabolic syndrome. **Veterinary Record**, v. 177, n. 7, p. 173-179, 2015.
- MORGAN, R. A.; KEEN, J. A.; MCGOWAN, C. M. Treatment of equine metabolic syndrome: a clinical case series. **Equine Veterinary Journal**, v. 48, n. 4, p. 422-426, 2016.
- MORLEY, S. A.; MURRAY, J. A. Effects of body condition score on the reproductive physiology of the broodmare: a review. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 34, n. 7, p. 842-853, 2014.
- MORRESEY, P. R. Metabolic syndrome in the pregnant mare. *In: Proceedings of the 58th AAEP Annual Convention Proceedings for Meeting Held*. Anaheim, CA. 2012. p. 339-344.
- MU, Y. *et al.* Saturated FFAs, palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis in human granulosa cells. **Endocrinology**, v. 142, n. 8, p. 3590-3597, 2001.
- MÜLLER, C. E.; NOSTELL, K.; BRÖJER, J. Methods for reduction of water soluble carbohydrate content in grass forages for horses. **Livestock Science**, v. 186, p. 46-52, 2016.
- MUNIYAPPA, R.; IANTORNO, M.; QUON, M. J. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 37, n. 3, p. 685-711, 2008.
- NESTLER, J. E. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. **International Journal of Obesity**, v. 24, n. 2, p. S71-S73, 2000.

- ORTH, D. N. *et al.* Equine cushing's disease: plasma immunoreactive proopioidipomelanocortin peptide and cortisol levels basally and in response to diagnostic tests. **Endocrinology**, v. 110, n. 4, p. 1430-1441, abr. 1982.
- PARK, J. *et al.* EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. **Science**, v. 303, n. 5658, p. 682-684, 2004
- PENNINGTON, P. M. *et al.* Influence of metabolic status and diet on early pregnant equine histotroph proteome: preliminary findings. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 88, p. 102938, 2020.
- PORETSKY, L.; KALIN, M. F. The gonadotropic function of insulin. **Endocrine Reviews**, v. 8, n. 2, p. 132-141, 1987.
- RALSTON, S. L. Insulin and glucose regulation. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 18, n. 2, p. 295-304, 2002.
- REAVEN, G. M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 37, n. 3, p. 581-601, 2008.
- RENDLE, D. I. *et al.* Effects of metformin hydrochloride on blood glucose and insulin responses to oral dextrose in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 6, p. 751-754, 2013.
- ROBLES, M. *et al.* Maternal obesity increases insulin resistance, low-grade inflammation and osteochondrosis lesions in foals and yearlings until 18 months of age. **PLoS One**, v. 13, n. 1, 2018.
- SANTSCHI, E. M.; VAALA, W. E. Foal: prepartum assessment of the foal. *In:* MCKINNON, A. O. *et al.* **Equine Reproduction**. 2 ed. Wiley-Blackwell, 2011.p. 25-38.
- SATTERFIELD, M. C. *et al.* Review of fetal programming: implications to horse health. *In:* **Proceedings of the Annual Convention of the AAEP**, Baltimore, US. 2010. p. 207-214.
- SCHOTT II, H. C. *et al.* The Michigan cushing's project. *In:* ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 47., 2001, San Diego. **Proceedings**. p. 22-24.
- SCHOTT II, H. C. Pituitary pars intermedia dysfunction: equine cushing's disease. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, n. 2, p. 237-270, ago. 2002.
- SESSIONS-BRESNAHAN, D. R.; CARNEVALE, E. M. The effect of equine metabolic syndrome on the ovarian follicular environment. **Journal of Animal Science**, v. 92, n. 4, p. 1485-1494, 2014.
- SESSIONS-BRESNAHAN, D.R. *et al.* Effect of obesity on the preovulatory follicle and lipid fingerprint of equine oocytes. **Biology of Reproduction**, v. 94, n. 1, p. 15, 1-12, 2016.
- SESSIONS-BRESNAHAN, D. R.; HEUBERGER, A. L.; CARNEVALE, E. M. Obesity in mares promotes uterine inflammation and alters embryo lipid fingerprints and homeostasis. **Biology of Reproduction**, v. 99, n. 4, p. 761-772, 2018.
- SGORBINI, M. *et al.* Equine cushing-like syndrome: diagnosis and therapy in two cases. **Veterinary Research Communications**, v. 28, n. 1, p. 377-380, 2004.

- SINGHAL, A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 64, n. 1, p. 15-22, 2005.
- SOTO, P.; NATZKE, R. P.; HANSEN, P. J. Actions of tumor necrosis factor- $\alpha$  on oocyte maturation and embryonic development in cattle 1. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 50, n. 5, p. 380-388, 2003.
- SOJKA-KRITCHEVSKY, J. E.; JOHNSON, P. J. Current status and future directions: equine pituitary pars intermedia dysfunction and equine metabolic syndrome. **Equine Veterinary Journal**, v. 46, n. 1, p. 99-102, 2014.
- SPICER, L. J.; ALPIZAR, E.; ECHTERNKAMP, S. E. Effects of insulin, insulin-like growth factor I, and gonadotropins on bovine granulosa cell proliferation, progesterone production, estradiol production, and (or) insulin-like growth factor I production in vitro. **Journal of Animal Science**, v. 71, n. 5, p. 1232-1241, 1993.
- STANIAR, W. B. *et al.* Insulin-like growth factor I in growing thoroughbreds. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 91, n. 9-10, p. 390-399, 2007.
- STEFANYK, L. E.; DYCK, D. J. The interaction between adipokines, diet and exercise on muscle insulin sensitivity. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 13, n. 3, p. 255-259, 2010.
- STEPHENSON, H. M.; GREEN, M. J.; FREEMAN, S. L. Prevalence of obesity in a population of horses in the UK. **The Veterinary Record**, v. 168, n. 5, p. 131, 2011.
- STRONGIN, A. Y. *et al.* Mechanism of cell surface activation of 72-kDa type IV collagenase: isolation of the activated form of the membrane metalloprotease **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 10, p. 5331-5338, 1995.
- SUAGEE, J. K. *et al.* Effects of acute hyperinsulinemia on inflammatory proteins in horses. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 142, n. 3-4, p. 141-146, 2011.
- SUAGEE, J. K. *et al.* Relationships between body condition score and plasma inflammatory cytokines, insulin, and lipids in a mixed population of light-breed horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 157-163, 2013.
- SWANSON, T. J. *et al.* Effects of gestational plane of nutrition and selenium supplementation on mammary development and colostrum quality in pregnant ewe lambs. **Journal of Animal Science**, v. 86, n. 9, p. 2415-2423, 2008.
- TADROS, E. M. *et al.* Effects of intravenous lipopolysaccharide infusion on glucose and insulin dynamics in horses with equine metabolic syndrome. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 7, p. 1020-1029, 2013.
- TALKING ABOUT LAMINITIS. **Your horse and PPID**. Disponível em: <https://www.talkaboutlaminitis.com.au/ppid/your-horse-ppid>. Acesso em: 11 out. 2022.
- THATCHER, C. D. *et al.* Prevalence of overconditioning in mature horses in southwest Virginia during the summer. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 1413-1418, 2012.

- THORSON, J. F. *et al.* Effect of selenium supplementation and plane of nutrition on mares and their foals: Foaling data. **Journal of Animal Science**, v. 88, n. 3, p. 982-990, 2010.
- TINWORTH, K. D. *et al.* The effect of oral metformin on insulin sensitivity in insulin-resistant ponies. **The Veterinary Journal**, v. 191, n. 1, p. 79-84, 2012.
- TORRES, A. J. *et al.* Foals developmental orthopedic disease associated with metabolic and biometric characterization of pregnant overweight Crioulo mares. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, 2020.
- TRAYHURN, P.; WANG, B.; WOOD, I. S. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity?. **British Journal of Nutrition**, v. 100, n. 2, p. 227-235, 2008.
- TREIBER, K. H. *et al.* Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 10, p. 1538-1545, 2006a.
- TREIBER, K. H.; KRONFELD, D. S.; GEOR, R. J. Insulin resistance in equids: possible role in laminitis. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 2094S-2098S, 2006b.
- TSUCHIYA, T. *et al.* Relationship between endogenous plasma adrenocorticotrophic hormone concentration and reproductive performance in Thoroughbred broodmares. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 4, p. 2002-2008, 2021.
- VANDER HEYDEN, L. *et al.* Association of breeding conditions with prevalence of osteochondrosis in foals. **Veterinary Record**, v. 172, n. 3, p. 68-68, 2013.
- VAN DER KOLK, J. H. Diseases of the pituitary gland, including hyperadrenocorticism. *In*: WASTON, T. D. (ed.). **Metabolic and Endocrine Problems of the horse**. 1. ed. Londres: WB Saunders, 1998. p 41-59.
- VAN DER KOLK, J. H. Relation between relative pituitary weight in horses with Cushing's disease and some plasma and clinical parameters. *In*: Proceedings of the 35th Congress of the British Equine Veterinary Association. Warwick, 1996. **Resumos**. p. 82.
- VANHOLDER, T. *et al.* Effect of non-esterified fatty acids on bovine granulosa cell steroidogenesis and proliferation in vitro. **Animal Reproduction Science**, v. 87, n. 1-2, p. 33-44, 2005.
- VENUGOPAL, C. S. *et al.* Insulin resistance in equine digital vessel rings: an in vitro model to study vascular dysfunction in equine laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, n. 6, p. 744-749, 2011.
- VICK, M. M. *et al.* Relationships among inflammatory cytokines, obesity, and insulin sensitivity in the horse. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 5, p. 1144-1155, 2007.
- VICK, M. M. *et al.* Obesity is associated with altered metabolic and reproductive activity in the mare: effects of metformin on insulin sensitivity and reproductive cyclicity. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 18, n. 6, p. 609-617, 2006.
- VISCHER, C. M. *et al.* Hemodynamic effects of thyroidectomy in sedentary horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 1, p. 14-21, 1999.

WINSKO, K. N.; LUCIA, J. L.; HAMMER, C. J.; COVERDALE, J. A. Effect of dietary energy manipulation on mares and their foals: glucose and insulin dynamics. **Journal of Animal Science**, v.89, p. 717, 2011.

WEIR, G. C.; BONNER-WEIR, S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. **Diabetes**, v. 53, n. suppl\_3, p. S16-S21, 2004.

WELSH, C. E. *et al.* Prevalence, survival analysis and multimorbidity of chronic diseases in the general veterinarian-attended horse population of the UK. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 131, p. 137–145, 1 set. 2016.

WILSON, M. G. *et al.* Proopiomelanocortin peptides in normal pituitary, pituitary tumor, and plasma of normal and Cushing's horses. **Endocrinology**, v. 110, n. 3, p. 941-954, 1982.

WOOLDRIDGE, A. A. *et al.* Evaluation of high-molecular weight adiponectin in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 8, p. 1230-1240, 2012.

WUU, Y. *et al.* Tumor necrosis factor  $\alpha$  decreases the viability of mouse blastocysts in vitro and in vivo. **Biology of Reproduction**, v. 60, n. 2, p. 479-483, 1999.

ZAVALZA-GÓMEZ, A. B. *et al.* Adipokines and insulin resistance during pregnancy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 80, n. 1, p. 8-15, 2008.